

553 451

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 10 月 28 日 (28.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/092107 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07C 51/43, 65/03 (74) 代理人: 河宮 治, 外(KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 IMP ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/005213
- (22) 国際出願日: 2004 年 4 月 12 日 (12.04.2004) (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2003-112494 2003 年 4 月 17 日 (17.04.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社上野製薬応用研究所 (KABUSHIKI KAISHA UENO SEIYAKU OYO KENKYUJO) [JP/JP]; 〒5410043 大阪府大阪市中央区高麗橋 2 丁目 4 番 8 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 上野 隆三 (UENO, Ryuzo) [JP/JP]; 〒6620038 兵庫県西宮市南郷町 1 0 - 2 7 Hyogo (JP). 北山 雅也 (KITAYAMA, Masaya) [JP/JP]; 〒6650881 兵庫県宝塚市山本東 3 - 1 1 - 1 4 Hyogo (JP). 泉地 信孝 (IZUMICHI, Nobutaka) [JP/JP]; 〒6590063 兵庫県芦屋市宮川町 3 - 1 1 Hyogo (JP). 橋高 正治 (KITAKA, Masaharu) [JP/JP]; 〒6650816 兵庫県宝塚市平井 2 - 1 4 - 3 2 Hyogo (JP).
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CRYSTAL OF p-HYDROXYBENZOIC ANHYDRIDE AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶およびその製造方法

(57) Abstract: A process for producing crystals of p-hydroxybenzoic anhydride, which comprises the step of crystallizing and separating p-hydroxybenzoic acid at a temperature not lower than the transition temperature of p-hydroxybenzoic acid.

(57) 要約: 水性媒体中のパラヒドロキシ安息香酸を、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で晶析および分離する工程を含む、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶の製造方法を提供する。

WO 2004/092107 A1

明 細 書

パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶およびその製造方法

5 技術分野

本発明は、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶およびその製造方法に関する。

背景技術

10 パラヒドロキシ安息香酸は、液晶高分子、あるいは化粧品や医薬品等の防腐剤の原料として幅広く用いられている。パラヒドロキシ安息香酸の一般的な製造方法として、まずフェノールを水酸化カリウムと反応させてフェノールカリウムを得、次にこれを加圧下に二酸化炭素と反応させてパラヒドロキシ安息香酸のカリウム塩を得、これに鉍酸を加えて酸析分離する方法が知られている。

15 フェノールカリウムと二酸化炭素との反応として、古くからいわゆるコルベ・シュミット反応と呼ばれる固気相反応が用いられてきた。しかしながら、この反応は反応時間が長い、副反応での原料損失が多い、安定した収率が得られない等の問題を有する。したがって、これを改良するために種々の方法が提案されてきた。

20 本発明者らの一人は、フェノールカリウムと二酸化炭素との反応を、適当な溶媒の存在下に、カルボキシル化反応の開始前に、パラヒドロキシ安息香酸ジカリウムと反応させてフェノールカリウムを生成せしめるのに要する量のフェノールを添加して、180℃以上の温度で液状粒子懸濁液状態で行う方法を提案した。かかる方法により、短時間の反応で、高収率でパラヒドロキシ安息香酸のカリウム塩を連続的に製造することが可能となる（特公昭45-9529号公報）。

25 このようにして製造されたパラヒドロキシ安息香酸のカリウム塩を酸析することによりパラヒドロキシ安息香酸が得られる。このようにして得られたパラヒドロキシ安息香酸は、遠心分離等の濾過操作によって母液より分離され、水洗後、乾燥されて液晶高分子等の原料として使用される。

しかしながら、パラヒドロキシ安息香酸は水性媒体に対して比較的高い溶解度を持つため、水性媒体中から酸析等の晶析方法により結晶を得る場合その回収率が低い。したがって通常は、回収率を高めるために室温程度までスラリー状態で冷却した後に、遠心分離などにより回収される。このようにして得られたパラヒドロキシ安息香酸は一水和物の結晶であるため水和水および水性媒体からの水分を多量に含んでいる。したがって、水分除去のための乾燥工程で多大な熱量が必要となるため、製造コストが高くなり、製造時間も長くなるという問題があった。

また、得られるパラヒドロキシ安息香酸の結晶径は小さい。したがって、かかる結晶を例えば液晶高分子等の原料として仕込む際に反応タンクに投入すると、微粉末状のパラヒドロキシ安息香酸が粉塵となって舞い上がる等、取り扱いに不便であるという問題があった。

発明の開示

(発明が解決しようとする技術的課題)

本発明は、製造コストが低く、短時間で、粉体特性の良好なパラヒドロキシ安息香酸を得る方法を提供することを目的とする。

(その解決方法)

本発明は、水性媒体中のパラヒドロキシ安息香酸を、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で晶析および分離する工程を含む、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶の製造方法を提供する。

ここで晶析とは、パラヒドロキシ安息香酸を含む溶液または懸濁液からパラヒドロキシ安息香酸の結晶を析出させる工程をいう。

また、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度とは、水性媒体中においてパラヒドロキシ安息香酸が無水和物から水和物へ変化する温度のことをいう。

本発明はまた、パラヒドロキシ安息香酸塩の水性媒体溶液を、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で酸析および分離する工程を含む、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶の製造方法を提供する。

さらに本発明は、水性媒体中で酸析によりパラヒドロキシ安息香酸を析出させる工程、酸析により析出したパラヒドロキシ安息香酸を昇温溶解する工程、およびパラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下でパラヒドロキシ安息香酸の

再晶析および分離を行う工程を含むパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶の製造方法を提供する。

5 本発明はまた、パラヒドロキシ安息香酸の水性媒体溶液を調製する工程、およびパラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下でパラヒドロキシ安息香酸を晶析および分離する工程を含む、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶の製造方法を提供する。

10 さらに本発明は、パラヒドロキシ安息香酸の水性媒体中の懸濁液を調製する工程、該懸濁液をパラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度に加熱する工程、およびパラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で結晶を分離する工程を含む、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶の製造方法を提供する。

本発明はまた本発明の方法によって得られたパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶を提供する。

(従来技術より有効な効果)

15 本発明の方法により得られるパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶は、従来のパラヒドロキシ安息香酸一水和物の結晶に比べて、乾燥工程において必要となる熱量が少なく、かつ、結晶径の大きい。

図面の簡単な説明

- 20 図1 実施例3で得られたパラヒドロキシ安息香酸の結晶の顕微鏡写真を示す。
図2 比較例2で得られたパラヒドロキシ安息香酸の結晶の顕微鏡写真を示す。

発明を実施するための最良の形態

上記のように、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度とは、水性媒体中においてパラヒドロキシ安息香酸が無水和物から水和物へ変化する温度のことをいう。

25 即ち、水性媒体中においてパラヒドロキシ安息香酸は、この転移温度より低温においては水和物の形態であり、転移温度より高温においては無水和物の形態である。

水中ではパラヒドロキシ安息香酸の転移温度は、52～54℃付近にあり、水と水溶性有機溶媒の混合溶媒を用いた場合、転移温度は、有機溶媒の種類、有機

溶媒の濃度により若干異なる。しかし、当業者であれば、予めパラヒドロキシ安息香酸が転移する温度を測定することにより転移温度を知ることができる。

晶析および分離の温度が転移温度以上であれば、パラヒドロキシ安息香酸は無水和物の結晶として得られるが、晶析温度が高すぎても熱量の損失となりコスト高につながる。したがって、晶析および分離は転移温度以上、転移温度+30℃以下、好ましくは転移温度+20℃以下の温度下で行うのが好ましい。

本発明の方法としては、具体的には以下に示す態様が考えられる。

(1) 水性媒体中でパラヒドロキシ安息香酸を、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で晶析（例えば酸析）する方法。すなわち、フェノールカリウムと二酸化炭素を反応させた後、パラヒドロキシ安息香酸を析出させる晶析工程および分離工程をパラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で実施する方法である。

この方法によれば、従来の製造工程において高温下で晶析、分離するだけというきわめて簡易な方法で、容易にパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶を得ることができる。

(2) 水性媒体中での酸析工程後、析出したパラヒドロキシ安息香酸を昇温溶解し、次いでパラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で再晶析および分離する方法。すなわち、パラヒドロキシ安息香酸塩の水性媒体溶液を通常の低温下、例えば、約20℃で酸析してパラヒドロキシ安息香酸（一水和物の結晶）を析出させ、これを高温、例えば、約90℃に昇温して溶解した後、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で再晶析および分離する方法である。

この方法によれば、低温度下で酸析させたパラヒドロキシ安息香酸を一旦溶解し、再度晶析することによって、きわめて純度の高いパラヒドロキシ安息香酸の無水和物の結晶を得ることができる。

(3) パラヒドロキシ安息香酸の水性媒体溶液を調製し、これを昇温溶解した後、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で結晶を晶析および分離する方法。

この方法によれば、いかなる手段によって得られたパラヒドロキシ安息香酸であっても、また、その結晶形に関わらず、水性媒体中に高温、例えば、約90℃

で溶解した後、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で結晶を分離することによって、容易にパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶を得ることができる。

5 (4) パラヒドロキシ安息香酸の水性媒体中の懸濁液を調製し、これを、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度に加熱した後にパラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上で結晶を分離する方法である。

10 この方法によれば、いかなる手段によって得られたパラヒドロキシ安息香酸であっても、またその結晶形に関わらず、水性媒体中に転移温度以下で分散されている懸濁液を転移温度以上に加熱した後に分離することによって容易にパラヒドロキシ安息香酸無水和物を得ることができる。

上記の本発明の実施の態様において、酸析工程を含むものについては、酸析工程に供されるパラヒドロキシ安息香酸塩の水性媒体溶液に含まれるパラヒドロキシ安息香酸塩については特に限定されない。

15 前記の水性媒体溶液としては例えば、フェノールカリウムと二酸化炭素との反応によって得られるパラヒドロキシ安息香酸カリウム塩の水性媒体溶液や、従来公知の方法によって得られるパラヒドロキシ安息香酸を、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、アンモニアなどの塩基性物質を用いて水性媒体中に溶解させた、パラヒドロキシ安息香酸ナトリウム塩、またはパラヒドロキシ安息香酸アンモニウム塩の水性媒体溶液が好適に用いられる。

20 これらの中でも、パラヒドロキシ安息香酸カリウム塩の水性媒体溶液が特に好適に用いられる。

25 酸析工程で使用される酸は特に限定されず、無機酸もしくは有機酸が用いられる。無機酸としては例えば、塩酸、フッ化水素酸のような二元酸（水素酸）、硝酸、硫酸、リン酸、過塩素酸のようなオキソ酸が挙げられ、有機酸としてはギ酸、酢酸等が挙げられる。中でも硫酸を用いるのが好ましい。これらの酸により酸析工程はpH1～4に調整されるのがよい。

また、用いられる水性媒体としては、水単独、あるいは水と水溶性有機溶媒（例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール）の混合溶媒等が挙げられる。有機溶媒と比較し安価であることと、水性媒体からの分

離回収時のパラヒドロキシ安息香酸の回収率が高いことから水を単独で用いるのが好ましい。

水と水溶性有機溶媒の混合溶媒の場合、水が70重量%以上、特に80重量%以上含有されているのが好ましい。

- 5 水性媒体は、パラヒドロキシ安息香酸の結晶重量の3～15倍、好ましくは4～10倍の量で用いるのが好ましい。

- 10 フェノールカリウムと二酸化炭素の反応は、特に限定されず、従来公知のいずれの方法によってもよい。例えば、媒体の存在下、フェノールカリウム1モルに対してフェノール等の芳香族ヒドロキシ化合物を0.05～3モル存在させた液状混合物に、二酸化炭素を反応媒体中に分散せしめ、150℃以上の温度下でフェノールカリウムと反応させる方法が挙げられる。

- 15 フェノールカリウムと二酸化炭素との反応は150～350℃、好ましくは200～320℃の温度下で、0.1～2MPa (G)、好ましくは0.2～1.6MPa (G)内で、反応温度に対応した二酸化炭素の圧力下に行うのがよい。例えば、反応温度260℃では圧力0.2～0.7MPa (G)、280℃では0.2～1MPa (G)の二酸化炭素圧力を選択するのがよい。

- 20 フェノールカリウムと二酸化炭素との反応時に用いられる反応媒体としては、フェノールカリウムを実質的に溶解しないものであれば従来公知のいずれの媒体でもよい。例えば、軽油、灯油、ガソリン、潤滑油、アルキルベンゼン類、アルキルナフタレン、ジフェニルエーテル、ジフェニルジアルカン、トリフェニル類、水素化トリフェニル類、ジフェニルエーテル、アルキルフェニルエーテルおよびこれらの混合物が挙げられる。

- 25 反応媒体は、通常フェノールカリウムに対して0.5倍以上、好ましくは0.5～10倍の重量比で用いられる。フェノールカリウムの調製（すなわちフェノールとアルカリ性化合物の反応）および／またはその脱水にも反応媒体を使用する場合は、水と共沸する量を補うのに十分に反応媒体を多く使用することが好ましい。

上記フェノールカリウムと二酸化炭素との反応を、加圧加熱下で、上記反応媒体の存在下で行うに際して、反応液中に生成する副生成物と共に液相中に存在す

る水を蒸気相へ移行させて反応系外に除去することも可能である。これによって、反応物の収率を上げることができる。

二酸化炭素との反応終了後、冷却された反応混合物に水を加えて反応媒体層と水層に分離し、必要に応じて反応媒体層を水洗すればよい。

5 上記の水層を110℃以下で液状の疎水性有機溶媒を用いて抽出する。抽出溶媒としては、例えば、炭化水素、ハロゲン化炭化水素、ニトロ化炭化水素、エーテル類、ケトン類、炭素数4以上のアルコール、例えばキシレン、トルエン、ジクロロメタン、ニトロベンゼン、ジエチルエーテル、メチルイソブチルケトン、2-エチルヘキシルアルコール等が挙げられる。抽出溶媒の容量は、水層の容量
10 の0.3～2倍の量が好ましく、抽出温度は30～110℃が好ましい。

反応媒体層中のフェノールはそのまま循環使用することが好ましい。あるいは反応媒体層および抽出層中のフェノールに水酸化カリウム水溶液を作用させてフェノールカリウム水溶液として回収してもよい。フェノールおよび回収されたフェノールカリウム水溶液は原料調製工程に返送し、循環使用することができる。

15 本発明の方法によって結晶化されたパラヒドロキシ安息香酸は、次いで、遠心分離工程で母液と分離（脱水）される。本発明においてはこの分離工程もパラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で行う。なお、さらにその後の乾燥工程も、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で行うのが好ましい。

本発明の方法により得られたパラヒドロキシ安息香酸は分離工程後、乾燥工程
20 にて乾燥される。該結晶は無水和物であるので水分含量が少く、この乾燥工程において除去すべき水分量が少ない。また、水和水の脱離に必要なエネルギーが不要である。したがって、乾燥機にかかる負荷が軽減され、乾燥工程を著しく簡素化することが可能となる。

転移温度以下の温度で分離および／または乾燥操作を行うと、遠心機および／
25 または乾燥機内で、パラヒドロキシ安息香酸結晶が無水和物から水和水へ転移する。その際に、分離結晶が固結する問題や、多量のエネルギーを必要とする問題などが生じる。

また、本発明における遠心分離の装置および分離条件に特に制限は無く、母液が分離されなくなるまで、十分に遠心分離可能なものであればよい。

本発明のパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶は、従来の方法で得られた結晶と比べて粒子径が大きく、微細結晶の少ないものである。また、安息角が $30 \sim 45^\circ$ 、圧縮度が 10% 以下であり、従来の結晶が安息角 $45 \sim 60^\circ$ 、圧縮度 $10 \sim 30\%$ であるのに対して流動性が改善されたものである。したがって、作業時の粉体の舞い上がりが抑制され、取り扱い性、特に搬送性、充填性、貯蔵性の優れたものである。

また、本発明のパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶は、 100 メッシュ ($150 \mu\text{m}$) の篩を通過し、 140 メッシュ ($106 \mu\text{m}$) の篩を通過しなかった結晶の比表面積が $0.3 \text{ m}^2 / \text{g}$ 以下である。

このことは同じ粒子径の結晶でも、一水和物として得られた結晶を乾燥して得た無水和物では、比表面積が大きく、粉塵を発生しやすい微細結晶の凝集体であるのに対し、本発明のパラヒドロキシ安息香酸無水和物は、粉塵を発生しにくい大きな結晶として得られていることを示している。

なお、 100 メッシュの篩を通過し、 140 メッシュの篩を通過しなかった結晶とは、比表面積を測定する際の条件を規定したに過ぎず、本発明のパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶が、この範囲のものに限られるものではない。

さらに、本発明のパラヒドロキシ安息香酸は、上述したように無水和物の結晶として得られるため、遠心分離後の水分含量が 10% 以下と低いものである。すなわち本発明の製法により得られた未乾燥のパラヒドロキシ安息香酸無水和物結晶でも十分に水分含量が低い。このため、実質的に無水であることが要求されない、パラヒドロキシ安息香酸エステルの合成原料などにおいては、未乾燥のパラヒドロキシ安息香酸無水和物結晶をそのまま合成原料としても用いることも可能となる。

以下、実施例および比較例により本発明を詳細に説明する。

実施例 1

パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上で酸析および分離を行った実施例を以下に示す。

容量 3 L のコルベンにパラヒドロキシ安息香酸カリウム水溶液 2000 g (水

溶液の組成は表 1 に示す) を仕込み、60℃に昇温した。その後同温度に保持し、73%硫酸水溶液 110 g を用い pH 2.8 として酸析を行った。酸析および次の分離工程はすべて 60～65℃で行った。

酸析により得られたパラヒドロキシ安息香酸の懸濁液を 60℃で遠心分離機により濾過し、濾過終了後、遠心分離機上で 65℃のイオン交換水 150 g にて洗浄を行い、洗浄水を遠心分離し、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶 132.5 g を得た。水分をカールフィッシャー法により測定したところ、2.9%であった。得られた無水和物の結晶を 70℃で通風乾燥を行い、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶 128.7 g を得た。

表 1

成分	比率 (重量%)
パラヒドロキシ安息香酸カリウム	13.5
パラヒドロキシ安息香酸	0.5
硫酸カリウム	3.2
水	82.8

実施例 2

パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以下で酸析後、昇温溶解し、転移温度以上で晶析および分離を行った実施例を以下に示す。

容量 3 L のコルベンにパラヒドロキシ安息香酸カリウム水溶液 2000 g (水溶液の組成は表 1 に示す) を仕込み、73%硫酸水溶液 106.5 g を用い 20℃にて pH 2.8 として酸析を行った。

酸析により得られたパラヒドロキシ安息香酸の懸濁液を 90℃に昇温し、パラヒドロキシ安息香酸水溶液を得た。この水溶液を 0.5℃/分の速度で 60℃まで冷却し、同温度で遠心分離機により濾過し、濾過終了後、遠心分離機上にて 65℃のイオン交換水 132 g にて洗浄を行い、洗浄水を遠心分離し、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶 127.8 g を得た。水分をカールフィッシャー法により測定したところ、3.1%であった。得られた無水和物の結晶を 70℃で通風乾燥を行いパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶 123.9 g を得た。

実施例 3

水性媒体中のパラヒドロキシ安息香酸を転移温度以上に加熱し溶解した後、転移温度以上で晶析および分離を行った実施例を以下に示す。

- 5 容量 1 L のコルベンにパラヒドロキシ安息香酸 200 g、イオン交換水 800 g を仕込み、95℃に昇温し、パラヒドロキシ安息香酸水溶液を得た。この水溶液を 0.5℃/分の速度で 60℃まで冷却し、同温度で遠心分離機により濾過し、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶 165.3 g を得た。水分をカールフィッシャー法により測定したところ、2.1%であった。得られた無水和物の結晶を 70℃で通風乾燥を行い、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶 161.9 g を得た。
- 10

実施例 4

- 水性媒体を 10%メタノール水溶液とし、パラヒドロキシ安息香酸を転移温度以上に加熱し溶解した後、転移温度以上で晶析および分離を行った実施例を以下に示す。
- 15

- 容量 2 L のコルベンにパラヒドロキシ安息香酸 300 g、10%メタノール水溶液 1500 g を仕込み、80℃に昇温し、パラヒドロキシ安息香酸の 10%メタノール水溶液での溶液を得た。このパラヒドロキシ安息香酸の溶液を 0.5℃/分の速度で 60℃まで冷却し、同温度で遠心分離機により濾過し、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶 184.0 g を得た。水分をカールフィッシャー法により測定したところ、4.5%であった。得られた無水和物の結晶を 70℃で通風乾燥を行いパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶 174.9 g を得た。
- 20

比較例 1

- 25 パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以下で酸析および分離を行った比較例を以下に示す。

容量 3 L のコルベンに実施例 2 で用いたパラヒドロキシ安息香酸カリウム水溶液 2000 g を仕込み、30℃に温度を保持し、72%硫酸水溶液 106.5 g

を用いpH 2.8として酸析を行った。同温度にて遠心分離機により濾過し、濾過終了後、遠心分離機上にて30℃のイオン交換水200gにて洗浄を行い、洗浄水を遠心分離し、パラヒドロキシ安息香酸一水和物の結晶238.6gを得た。水分をカールフィッシャー法により測定したところ、17.8%であった。得られた一水和物の結晶を70℃で通風乾燥を行い、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶196.1gを得た。

比較例2

水性媒体中のパラヒドロキシ安息香酸を転移温度以上に加熱し溶解した後、転移温度以下で晶析および分離を行った比較例を以下に示す。

容量1Lのコルベンにパラヒドロキシ安息香酸200g、イオン交換水800gを仕込み、95℃に昇温し、パラヒドロキシ安息香酸水溶液を得た。この水溶液を0.5℃/分の速度で30℃まで冷却し、同温度で濾過し、パラヒドロキシ安息香酸の一水和物の結晶216.4gを得た。水分をカールフィッシャー法により測定したところ16.2%であった。得られた一水和物の結晶を70℃で通風乾燥を行いパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶190gを得た。

比較例3

水性媒体を10%メタノールとし、パラヒドロキシ安息香酸を転移温度以上に加熱した後、転移温度以下で晶析および分離を行った比較例を以下に示す。

容量2Lのコルベンにパラヒドロキシ安息香酸300g、10%メタノール水溶液1500gを仕込み、80℃に昇温し、パラヒドロキシ安息香酸の10%メタノール水溶液での溶液を得た。このパラヒドロキシ安息香酸の溶液を0.5℃/分の速度で25℃まで冷却し、同温度で遠心分離機により濾過し、パラヒドロキシ安息香酸一水和物の結晶324.9gを得た。カールフィッシャー法により水分を測定したところ16.6%であった。得られた一水和物の結晶を70℃で通風乾燥を行い、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶268.4gを得た。

実施例1～4および比較例1～3で作られたパラヒドロキシ安息香酸の粒度分

布を表 2 に、粉体物性を表 3 に、比表面積を表 4 に示す。

表 2

粒度分布

	粒度分布 (%)							平均粒子径 ($\mu\text{ m}$)
	20M on ~710 $\mu\text{ m}$	32M on 710~500 $\mu\text{ m}$	48M on 500~297 $\mu\text{ m}$	83M on 297~170 $\mu\text{ m}$	145M on 170~100 $\mu\text{ m}$	200M on 100~74 $\mu\text{ m}$	200M pass 74 $\mu\text{ m}$ ~	
実施例 1	5.4	24.7	55.3	12.6	1.9	0.1	0.1	350
実施例 2	4.4	44.7	39.6	8.9	1.7	0.1	0.6	389
実施例 3	4.5	57.2	28.7	6.1	2.1	0.6	0.7	417
実施例 4	7.7	30.1	36.1	18.9	5.5	1.0	1.0	351
比較例 1	0	0	1.0	44.3	46.3	6.1	2.4	130
比較例 2	0.3	0.4	8.4	39.4	34.1	10.3	7.1	141
比較例 3	0	0	3.1	33.4	49.6	10.9	3.1	125

表 3

粉体物性

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	比較例 2	比較例 1	比較例 3
安息角 (deg.)	38.9	36.3	36.3	38.7	47.9	48.5	57.1
圧縮度 (%)	6.3	2.7	1.6	7.9	21.6	13.5	25.8
ゆるみ見掛け比重 (g/cc)	0.540	0.719	0.727	0.536	0.501	0.550	0.441
固め見掛け比重 (g/cc)	0.576	0.739	0.739	0.582	0.639	0.636	0.594

表 4

比表面積

実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	比較例 1	比較例 2	比較例 3
0.09m ² /g	0.07m ² /g	0.06m ² /g	0.07m ² /g	0.61m ² /g	0.75m ² /g	0.82m ² /g

5 本発明の方法により得たパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶は、粒子径が大きく、安息角、圧縮度、比表面積は小さいことが理解される。

また、実施例 3 および比較例 2 で得られたパラヒドロキシ安息香酸の結晶の顕微鏡写真を図 1 および図 2 に示す。

本発明の方法で得られたパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶は、結晶径が大きく、粉体特性に優れるものであった。

10 各種物性の測定は、以下の通り行った。

[粒度分布および平均粒子径]

粒度分布および平均粒子径は、振とう機（飯田製作所製 E S - 6 5 型）を用い以下の方法で測定した。

粒度分布

15 予め重量を測定した試料を、目開き 710 μ m、500 μ m、297 μ m、170 μ m、100 μ m、および 74 μ m メッシュスクリーンにてこの順に篩い、メッシュ上の残存量を測定する。まず最初に、全量を 710 μ m のメッシュにて速度 230 rpm で 10 分間篩う。メッシュ上の残存量を測定し、最初の重量に対する重量%を求める。一方、メッシュを通過した試料の全量を、500 μ m のメッシュで同様にして篩う。これを順次繰り返す、最後に 74 μ m のメッシュを通過した試料の量を測定し、各メッシュ上の残存量と 74 μ m のメッシュの通過量の最初の重量に対する重量%を求める。

平均粒子径

得られた粒度分布の結果より下記の式に基づいて計算する。

25 平均粒子径 (μ m) = (710 \times 710 μ m メッシュ上残存部% / 100) + (500 \times 500 μ m メッシュ上残存部% / 100) + (297 \times 297 μ m メッシュ上残存部% / 100) + (170 \times 170 μ m メッシュ上残存部% / 100) + (100 \times 100 μ m メッシュ上残存部% / 100) + (74 \times 7

$4 \mu\text{m}$ メッシュ上残存部 $\% / 100) + (40 \times 74 \mu\text{m}$ メッシュ通過分 $\% / 100)$

[粉体物性]

- 5 安息角、見掛け比重、および圧縮度は、ホソカワミクロン株式会社製、パウダーテスター（PT-N型）を用い、テスターに付属の説明書に記載の方法にて測定されるものである。

安息角

- 10 標準篩（10メッシュ）上でサンプルを振動させ、ロートを通じ、注入法により測定する。流動性の良い粉体では小さな値を示し、付着凝集性の強い微粉では大きな値を示す。

ゆるみ見掛け比重

篩上でサンプルを振動させ、シュートを通して落下させ、規定の容器に受けて測定する。

固め見掛け比重

- 15 規定の容器にサンプルを入れ、一定の高さから規定回数タッピングさせ、タッピングの衝撃で固めた後に測定する。

圧縮度

圧縮度は、ゆるみ見掛け比重と固め見掛け比重から以下の式にて求められる値である： $(\text{固め見掛け比重} - \text{ゆるみ見掛け比重}) / \text{固め見掛け比重} \times 100$

- 20 圧縮度は粉体の流動特性に最も関係の深い因子であり、数値が大きな程、流動性が悪いことを示す。

[比表面積]

- 25 比表面積は、100メッシュ（150 μm ）の篩を通過し、140メッシュ（106 μm ）の篩を通過しない試料に対して、QUANTACHROME社製モノゾープを用い測定する。

測定条件

方法：BET式一点法

キャリアガス：窒素30vol. %、ヘリウム70vol. %

測定ガス流量：15cc/分

脱気条件：100℃、10分

[顕微鏡写真]

株式会社キーエンス製VH-6200を用いて撮影を行った。一目盛りが0.2 mmを表す。

5

産業上の利用の可能性

本発明の方法により得られたパラヒドロキシ安息香酸無水物の結晶は、液晶高分子、あるいは化粧品や医薬品等の防腐剤の原料として幅広く利用可能である。

10

請 求 の 範 囲

- 5 1. 水性媒体中のパラヒドロキシ安息香酸を、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で晶析および分離する工程を含む、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶の製造方法。
- 10 2. パラヒドロキシ安息香酸の晶析および分離を、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上、転移温度+30℃以下の温度下で行う、請求項1記載のパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶の製造方法。
- 15 3. パラヒドロキシ安息香酸塩の水性媒体溶液を、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で酸析および分離する工程を含む、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶の製造方法。
- 20 4. 水性媒体中で酸析によりパラヒドロキシ安息香酸を析出させる工程、酸析により析出したパラヒドロキシ安息香酸を昇温溶解する工程、およびパラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下でパラヒドロキシ安息香酸の再晶析および分離を行う工程を含むパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶の製造方法。
- 25 5. パラヒドロキシ安息香酸の水性媒体溶液を調製する工程、およびパラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下でパラヒドロキシ安息香酸を晶析および分離する工程を含む、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶の製造方法。
6. パラヒドロキシ安息香酸の水性媒体中の懸濁液を調製する工程、該懸濁液をパラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度に加熱する工程、およびパラヒドロキシ安息香酸の転移温度以上の温度下で結晶を分離する工程を含む、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶の製造方法。

7. 水性媒体が水であり、パラヒドロキシ安息香酸の転移温度が $52 \sim 54^{\circ}\text{C}$ である、請求項1から6のいずれかに記載のパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶の製造方法。

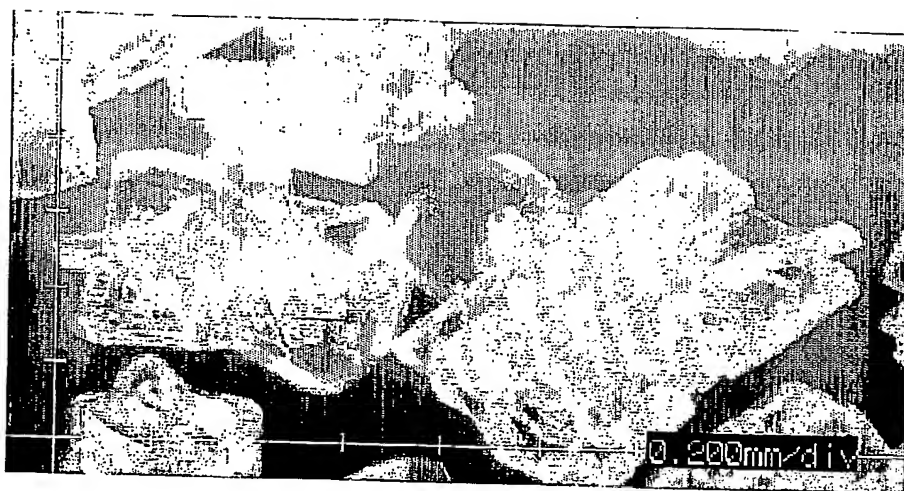
5 8. 100 メッシュ ($150\mu\text{m}$) の篩を通過し、 140 メッシュ ($106\mu\text{m}$) の篩を通過しない結晶の比表面積が $0.3\text{m}^2/\text{g}$ 以下である、パラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶。

10 9. 安息角が 45°C 以下である、請求項8記載のパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶。

15 10. (固め見掛け比重-ゆるみ見掛け比重) / 固め見掛け比重 $\times 100$ で算出される圧縮度が 10% 以下である、請求項8または9記載のパラヒドロキシ安息香酸無水和物の結晶。

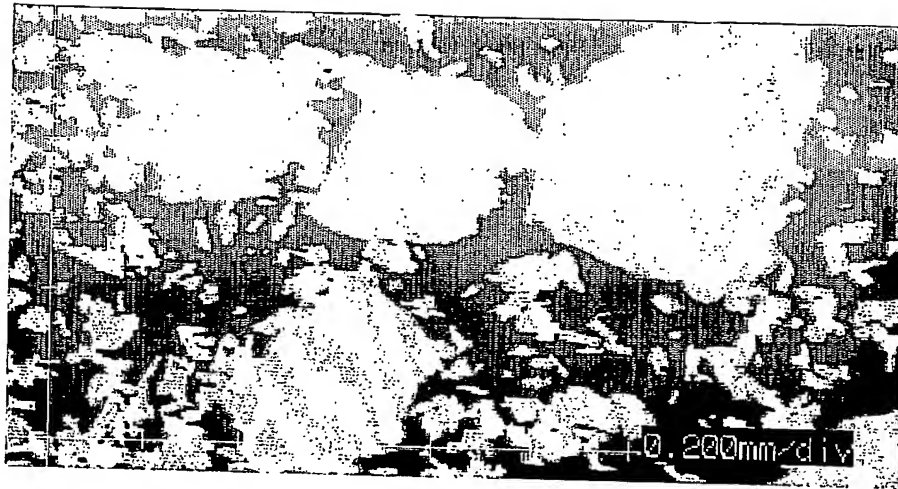
1/2

図 1



2/2

図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005213

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C51/43, C07C65/03

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C51/43, C07C65/03

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2002-316969 A (R.-Tech Ueno, Ltd.), 31 October, 2002 (31.10.02), Claims; Par. No. [0034]; examples & WO 02/85835 A1	3, 7-10 1, 2, 4-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
02 June, 2004 (02.06.04)

Date of mailing of the international search report
22 June, 2004 (22.06.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C51/43, C07C65/03

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C51/43, C07C65/03

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 2002-316969 A(株式会社上野製薬応用研究所), 2002. 10. 31, 特許 請求の範囲, 【0034】, 実施例 & WO 02/85835 A1	3, 7-10 1, 2, 4-6

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02. 06. 2004

国際調査報告の発送日

22. 6. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

井上 千弥子

4H

9356

電話番号 03-3581-1101 内線 3443